



# Análise e estudo viscosimétrico de diferentes géis de cetoprofeno 2,5%

Elayne Karine Souto de Melo<sup>1\*</sup>; André Luís Menezes Carvalho<sup>2</sup>; Valéria Ferreira da Costa Borba<sup>1</sup>; Giovana Damasceno Sousa<sup>3</sup>; Maria Alice Maciel Tabosa<sup>4</sup>; Leila Bastos Leal<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Farmacêuticas graduadas pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

<sup>2</sup>Docente do Departamento de Farmacologia e Bioquímica da Universidade Federal do Piauí – UFPI.

<sup>3</sup>Discente do Curso de Farmácia da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS-IMIP.

<sup>4</sup>Discente do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

<sup>5</sup>Docente do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE e Supervisora da Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade - FECDA/UFPE.

## RESUMO

O cetoprofeno é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais, inibe a síntese de prostaglandinas promovendo um potente efeito analgésico e anti-inflamatório. Para uso tópico, está disponível como medicamento de referência e diversos genéricos sob a forma gel 2,5%, além das preparações manipuladas em farmácias magistrais, adquiridas mediante receita médica. Este estudo objetivou avaliar a qualidade do cetoprofeno gel 2,5% manipulado em duas farmácias do Recife (PE) e, posteriormente, compará-lo ao medicamento de referência e a um genérico correspondente. Os resultados das análises mostraram que medicamentos referência e o genérico apresentaram, de forma geral, características semelhantes. As formulações magistrais também mostraram características próximas entre si, mas diferentes dos industrializados, indicando a necessidade de reformulação destas preparações magistrais avaliadas, como obediência à legislação vigente RDC 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

*Palavras-chave:* Cetoprofeno. Viscosimetria. Farmácia magistral

## INTRODUÇÃO

O cetoprofeno (ácido 3 - benzoil -  $\alpha$  - metilbenzoacético) é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais. Possui forma molecular  $C_{16}H_{14}O_3$  e peso molecular de 254,3 g/mol, além disso, apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco (Farmacopeia Brasileira, 2010). Sua estrutura está representada na Figura 1.

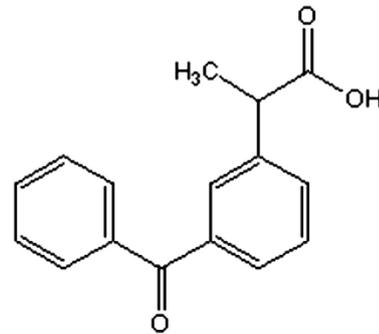


Figura 1: Estrutura molecular do cetoprofeno.

Esse fármaco é um inibidor da ciclo-oxigenase e da lipo-oxigenase, atuando no primeiro caso, e principalmente, sobre as isoformas 1 e 2, com certo grau de seletividade pela ciclo-oxigenase 2. Desta forma, inibe a síntese de prostaglandinas, promovendo um potente efeito analgésico e anti-inflamatório. O cetoprofeno possui outros efeitos a nível celular e tecidual, tais como a inibição da bradicinina e estabilização das membranas lisossomais (Lozano & Matínez, 2006). Sua administração oral pode levar à ocorrência de vários efeitos adversos ligados ao trato gastrointestinal e renal. Diante disso, sua administração tópica tem sido alvo de estudo (Mazieres, 2005). Para uso tópico, está disponível como medicamento de referência e diversos genéricos sob a forma gel 2,5%, além das preparações manipuladas em farmácias magistrais, adquiridas mediante receita médica. Essa alternativa acaba favorecendo o tratamento de pessoas de baixa renda, uma vez que o medicamento magistral é mais barato e possibilita aquisição de pequenas quantidades, permitindo maior adesão ao tratamento medicamentoso.

Considerando que o cetoprofeno não é um fármaco hidrofílico, necessitando sua preparação em géis hidroalcoólicos, este estudo visa avaliar a qualidade de géis manipulados de cetoprofeno 2,5% e compará-los ao medicamento de referência e a um medicamento genérico correspondente, para demonstrar a qualidade

dos manipulados, uma alternativa mais econômica para a população.

## MATERIAL E MÉTODOS

Géis manipulados de cetoprofeno 2,5% foram adquiridos em duas diferentes farmácias de manipulação localizadas na cidade de Recife (PE) e foram denominadas formulações F1 e F2. Foram também adquiridos o medicamento de referência e um medicamento genérico. Todos os medicamentos foram submetidos aos testes abaixo discriminados.

### Avaliação das Características Organolépticas

Na avaliação das características organolépticas, foi realizada a percepção do odor através da olfação, e os aspectos macroscópicos visuais como a ausência de precipitação, turvação, separação de fases e a mudança de coloração (Brasil, 2008).

### Avaliação dos Aspectos Microscópicos

Para a análise microscópica, as amostras foram utilizadas diretamente sem diluição. Foi utilizado microscópio óptico Coleman com objetivas de 10, 40 ou 100x de magnitude e uma ocular de 10 aumentos (Coelho, 2005).

### Centrifugação

As formulações foram centrifugadas em triplicata, por meio de uma centrífuga Excelsa Baby II, Fanem – 206R, durante 30 min. a 3500 rpm, à temperatura ambiente. Em seguida, foram observados possíveis sinais de instabilidade, como formação de sedimentos compactados, precipitações e separação de fases (Brasil, 2008).

### Determinação do pH

O pH das formulações foi avaliado utilizando potenciômetro digital Analion PM 608, previamente calibrado com soluções tampão pH 4,0 e 7,0 a uma temperatura de 25 °C. O pH das amostras foi determinado diretamente na preparação (Brasil, 2008).

### Determinação da espalhabilidade

A espalhabilidade foi determinada a 25°C segundo a metodologia proposta por Knorst (1991). O cálculo da espalhabilidade da amostra ( $E_i$ ) foi realizado conforme descrito na equação abaixo:

$$E_i = \frac{d^2 \times \pi}{4}$$

Em que:

$E_i$  = espalhabilidade da amostra para peso  $i$  ( $\text{mm}^2$ );

$d$  = diâmetro médio (mm).

$\pi = 3,14$ .

## Viscosidade das formulações

O comportamento viscosimétrico das formulações foi determinado a partir das análises de viscosidade aparente e relativa, utilizando Viscosímetro Rotacional da marca Rheology International, por meio de “spindle 7”, que permite medir eletronicamente a força de torção já convertida em viscosidade. Foram coletados dados de força de cisalhamento e taxa de cisalhamento em intervalo de 10 a 100 rpm, para construção e caracterização viscosimétrica das formulações.

## RESULTADOS

As amostras industrializadas analisadas, referência e genérico, na forma farmacêutica gel, apresentaram-se translúcidas e incolores, ambas com presença de essência. Já as Formulações 1 e 2, obtidas das farmácias de manipulação, apresentaram-se brancas, opacas e apenas a Formulação 1 com presença de essência. Com relação ao aspecto microscópico, não foi detectada a presença de cristais, ou agregados em nenhuma das preparações avaliadas.

Após a centrifugação, foi observada a presença de precipitados apenas na Formulação 1. Em relação ao pH, os valores obtidos foram: 6,5 para o produto de referência, 6,51 para o medicamento genérico e as Formulações 1 e 2 apresentaram os valores 6,9 e 6,7, respectivamente.

As representações gráficas da espalhabilidade dos géis, em função das massas aplicadas, indicam comportamento semelhante, conforme demonstrado na Figura 2.

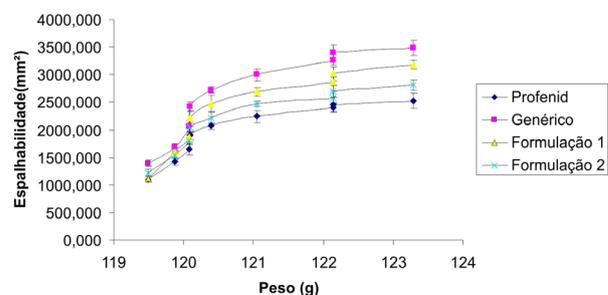


Figura 2 - Espalhabilidade das formulações em função do peso (g) aplicado sobre as amostras.

Dentre as formulações avaliadas, considerando os valores de viscosidade verificados, 21,79 Pa.s para a especialidade de referência, 12,5 Pa.s para o medicamento genérico, 26,85 Pa.s para a Formulação 1 e 26,85 Pa.s para a Formulação 2, observa-se que o medicamento genérico possui viscosidade aparente menor em relação as outras preparações.

As curvas ascendentes referentes ao comportamento viscosimétrico das formulações avaliadas, presentes nas figuras 3, 4, 5 e 6, demonstram que não existe relação linear entre os valores das forças de cisalhamento e das taxas de cisalhamento caracterizando caráter não-Newtoniano das formulações testadas.

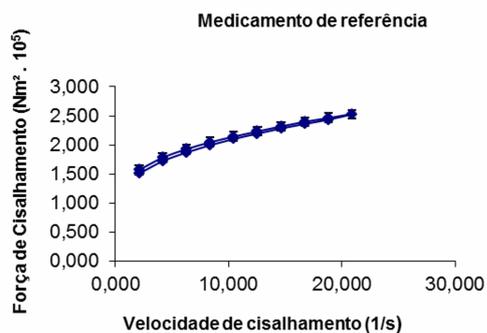


Figura 3 – Comportamento viscosimétrico do medicamento de referência

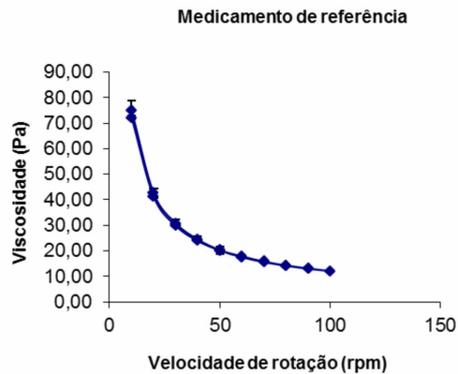


Figura 7 – Curva de Viscosidade do produto referência

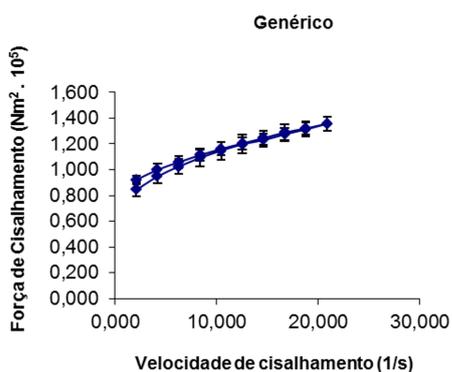


Figura 4 – Comportamento viscosimétrico do produto genérico.

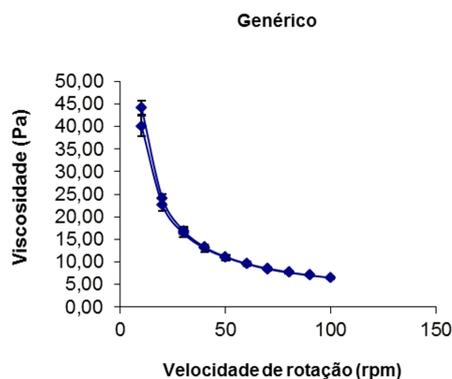


Figura 8 – Curva de Viscosidade do produto genérico

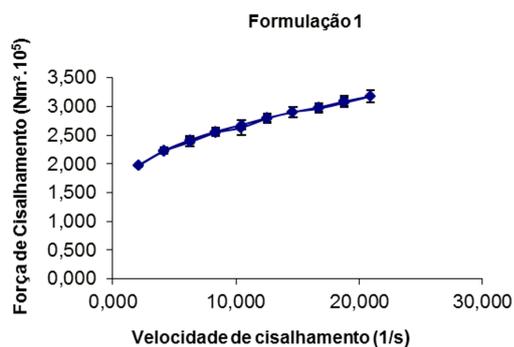


Figura 5 – Comportamento viscosimétrico da Formulação 1.

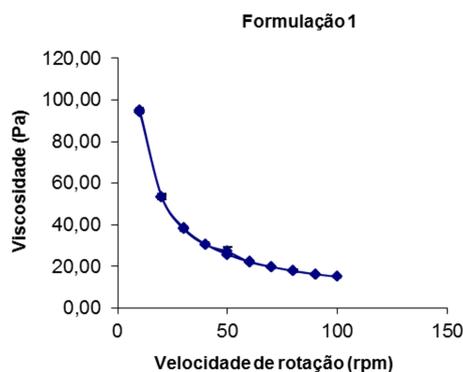


Figura 9 – Curva de Viscosidade da Formulação 1

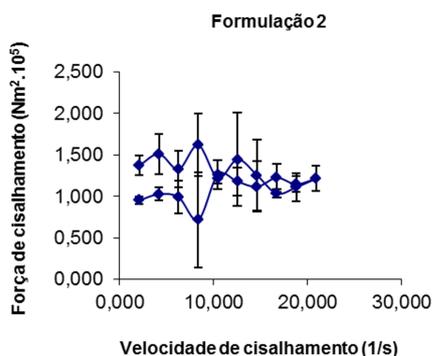


Figura 6 – Comportamento viscosimétrico da Formulação 2.

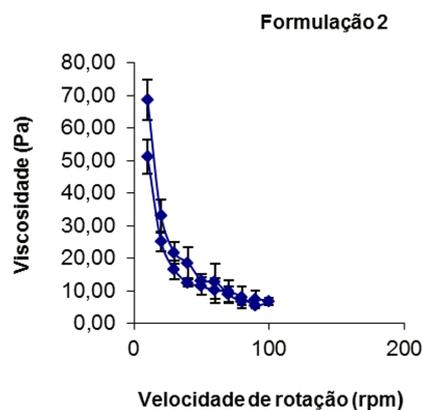


Figura 10 – Curva de Viscosidade da Formulação 2

Os dados apresentados para as quatro formulações demonstram que a viscosidade diminui com o aumento da velocidade de cisalhamento característico de sistemas não-Newtoniano pseudoplásticos, conforme as figuras 7, 8, 9 e 10.

O comportamento tixotrópico foi evidenciado apenas na Formulação 2, pois foi observada uma deformação dos sistemas, ou seja, houve uma diferença entre a curva ascendente e descendente, típico de fenômenos tixotrópicos, como observado na Figura 6.

## DISCUSSÃO

No que se refere às características macroscópicas observadas, pode-se constatar que, enquanto as preparações industrializadas apresentaram-se translúcidas e incolores, as formulações magistrais mostraram-se brancas e opacas. Esse resultado pode estar relacionado aos diferentes tipos de polímeros utilizados nos medicamentos industrializados e magistrais, o tipo de solvente utilizado para levigação e a técnica de preparação, os quais são distintos. Além disso, após a centrifugação verificou-se a presença de cristais precipitados na formulação 1, sinalizando assim um indicio de instabilidade. Portanto, a preparação precisa ser reformulada para garantia do efeito terapêutico na dose a ser administrada aos pacientes.

Em relação à faixa de pH houve concordância entre os valores que se encontram entre 6,5 e 6,9. No entanto, de acordo com Leonardi et al. (2002), o pH da pele é levemente ácido, o que poderá causar certo desconforto ao paciente. De acordo com os valores demonstrados na figura 3, pode-se afirmar que o medicamento genérico apresentou maior espalhabilidade. Tal resultado está diretamente relacionado à sua viscosidade reduzida em relação as demais formulações, indicando potencialmente maior e mais fácil distribuição do gel por toda a área de aplicação. O baixo valor da viscosidade aparente do medicamento genérico, quando comparado as outras preparações, poderá influenciar na liberação do fármaco a partir da matriz gelificada.

O comportamento viscosimétrico apresentado nas quatro formulações é apropriado para produtos de aplicação tópica em que, após cisalhamento, a resistência inicial para o gel fluir diminui, refletindo na facilidade de aplicação (Morais et al., 2005). Já a tixotropia apresentada na formulação 2, é característica de materiais que tornam-se mais fluidos. Quando submetidos a uma pressão externa, espalham-se mais facilmente na região onde são aplicados e recuperam parcialmente a viscosidade inicial no momento em que se encerra a aplicação, impedindo que o produto escorra durante o procedimento (Mazzarino & Knorst, 2007).

De acordo com Chorilli et al. (2007), alterações na concentração do agente espessante (polímero) de uma forma farmacêutica gel poderá resultar em maior ou menor viscosidade estática do sistema. A viscosidade muda em função do cisalhamento e os produtos tixotrópicos, posteriormente, tornam-se menos viscosos melhorando a sua espalhabilidade. Consequentemente, este fato poderá influenciar na liberação, na distribuição do fármaco no local de aplicação, na absorção e, por fim, na atividade terapêutica (Corrêa, 2005).

De uma forma geral, as preparações industrializadas apresentaram características semelhantes quanto aos aspectos organolépticos, microscópicos, pH e comportamento viscosimétrico. No parâmetro de espalhabilidade, foram observadas diferenças de comportamento, fato este que

pode vir a modificar a liberação cutânea do fármaco após a aplicação, e poderá ser comprovado, em investigações futuras, através de ensaios de liberação *in vitro* do cetoprofeno destas formulações. Considerando que os medicamentos magistrais têm se mostrado uma alternativa terapêutica, pois além de proporcionarem à população o acesso a fórmulas oficinais e magistrais, são manipulados fármacos de diversas categorias terapêuticas, por preços, geralmente, mais acessíveis à população. Assim, garantir a segurança e eficácia destes medicamentos magistrais comercializados no mercado nacional é de extrema importância.

Dito isto, concluímos que se faz necessário maior rigor no controle de qualidade das farmácias, sendo importante a realização de uma padronização de formulações preparadas em farmácias magistrais, principalmente para fármacos com baixa solubilidade em água e que sejam veiculados em bases hidrofílicas como é o caso do cetoprofeno em gel. As farmácias magistrais necessitam realizar ensaios físico-químicos para garantir segurança e eficácia das suas preparações, conforme estabelecido na RDC 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que regulamenta as Boas Práticas de Manipulação – BPM (Brasil, 2007).

## AGRADECIMENTOS

Suporte financeiro: Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade – FECDA/UFPE.

## ABSTRACT

*Analysis and viscosimetric study of various 2.5% ketoprofen gels*

**Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug that inhibits prostaglandin synthesis and promotes a strong analgesic and anti-inflammatory effect. For topical use, it is available as a reference drug as well as several generic preparations in gel at 2.5%, apart from preparations compounded in pharmacies and sold under medical prescription. The aim of this study was to assess the quality of 2.5% ketoprofen gels compounded in two pharmacies in Recife and then compare them with a reference drug and a corresponding generic drug. The results of the analysis show that the generic and reference drugs display, in general, similar characteristics. The compounded formulations also had similar characteristics, when compared to each other, but were different from the manufactured gels. These results indicate that these compounded preparations must be reformulated to comply with RDC 67/2007, the current regulation issued by the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA).**

**Keywords:** Ketoprofen. Viscosimetry. Compounding Pharmacy.

## REFERÊNCIAS

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos. 2 ed. Brasília: ANVISA; 2008.

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007 [Internet]. Brasília: ANVISA; 2007 [citado 2012 mai 01]. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67\\_081007rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm).
- Chorilli M, Zague V, Scarpa MV, Leonardi GR. Influência da viscosidade do veículo na liberação *in vitro* da cafeína. *Rev Eletr Farm*. 2007;4(1):52-60.
- Coelho LCS. Protetor solar: desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da eficácia e segurança. [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2005.
- Corrêa NM, Camargo Júnior FB, Ignácio RF, Leonardi GR. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. *Rev Bras Cienc Farm*. 2005;41(1):73-8.
- Farmacopéia Brasileira. Parte I. 5 ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Knorst MT. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae – marcela. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1991
- Leonardi GR, Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *An Bras Dermatol*. 2002;77(5):563-9.
- Lozano HR, Matínez F. Funciones termodinámicas relativas a la transferencia del ketoprofén desde el agua hasta algunos sistemas orgánicos. *Quim Nova*. 2006;29(4):704-9.
- Mazieres B. Topical Ketoprofen Patch. *Drugs R D*. 2005;6(6):337-44.
- Mazzarino L, Knorst MT. Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo nimesulida. *Lat Am J Pharm*. 2007;26(3):415-9.
- Morais GG, Santos ODH, Masson DS, Oliveira WP, Rocha Filho PA. Development of O/W emulsions with annatto oil (*Bixa orellana*) containing liquid crystal. *J Dispers Sci Technol*. 2005;26(5):591-6.

Recebido em 26 de maio de 2012

Aceito para publicação em 28 de novembro de 2012

